

## 論文の内容の要旨

論文題目	Computational modeling of the human auditory periphery and its application to diagnosis of ear diseases (ヒト末梢聴覚器の数値モデル化と耳疾患診断への応用)
学 位 申 請 者	李 信英

聴覚情報は日常生活や身の回りの安全確保に重要であり、更に高齢者における聴力低下は、コミュニケーションの不在につながり、うつ病や認知症発症の可能性を高めることが厚生労働省により報告されている。中耳は内耳の蝸牛に音刺激による振動を効率よく伝達する役割を持っている。中耳に異常が生じ、伝音効率が低下した場合には、外科的に処置することで聴力の改善が見込める。音刺激による鼓膜の機械的振動は、蝸牛で電気信号に変換される。蝸牛はリンパ液で満たされており、蝸牛内の基底板(BM)と呼ばれる薄膜には内有毛細胞(IHCs)と外有毛細胞(OHCs)と呼ばれる感覚細胞(有毛細胞)が存在する。有毛細胞の聴毛はBMの振動により変位し、有毛細胞とリンパ液間でイオン流動が生じる。そして、OHCsは能動的に伸縮運動することによってBMの振動を非線形的に増幅し、IHCsは振動を電気信号に変換し、聴神経に伝えることで音が認識される。しかし、生体内における蝸牛を非侵襲的に直接観察することは難しいため、内耳疾患の多くはその発病メカニズムが明らかにされておらず、効果的な治療法が解明されていない。更に、蝸牛内のBMの振動は生死で挙動が異なるため、聴覚メカニズムは未だに不明な点が存在する。よって、聴覚メカニズムの

影響を解明することが必要である。そのためには、数値解析が有効と考えられる。

本論文では、機械的振動部である中耳および蝸牛の有限要素モデルを作成した。蝸牛モデルにはOHCsの非線形な増幅機構が含まれており、このOHCsの非線形増幅機構はOHCsの非線形な働きにより生じる音響現象である耳音響放射(OAEs)の計測結果を基に定式化した。このため、数値解析結果との比較に最適なOAEs計測装置を開発した。また、有毛細胞の電気生理モデルを有限要素モデルと組み合わせることによって蝸牛における機械-電気変換機構を再現した。さらに、正常耳モデル構築後に、各種耳疾患の疾病状態のモデルを作成し、その発症メカニズムの解明に取り組んだ。

本論文は、7章で構成される。第1章は、ヒトの末梢聴覚器の構造および機能、聴覚障害についてのこれまでの知見を解説し、その上で本研究の目的を述べている。第2章では、中耳の有限要素モデルの構築およびその妥当性評価について述べている。鼓膜、耳小骨およびそれらを支える筋腱・靱帯の構造のモデル化について解説し、その妥当性の評価法として、耳小骨可動性計測装置による献体計測について解説し、解析結果と計測結果との比較により、本モデルの妥当性および課題を述べている。第3章では、代表的な中耳疾患である耳小骨固着および鼓膜の穿孔と変形を対象とし、そのダイナミクスの変化と診断・治療効果について解析を行っている。耳小骨の固着については、耳小骨を支える靱帯や筋腱の物性に変化を加えたモデルにおける耳小骨の可動性および伝音効率の変化を計算し、実験的手法による結果と比較することで疾患モデルの妥当性を示した後、有効な中耳疾患の診断基準を検討・提案している。鼓膜の穿孔および変形については、それらが中耳伝音特性に及ぼす影響を推定し、聴力低下に強い影響を及ぼす因子とその周波数域について検討し、鼓膜再建手術時に配慮すべき事項について、メカニクスの視点から提案を行っている。第4章では、ヒト内耳（蝸牛）の有限要素モデルの構築およびその妥当性評価について述べている。蝸牛形状を単純化してモデル化することの妥当性を示すと共に、組織の異方性や高減衰特性など、蝸牛特有の特徴について解説している。モデルの妥当性については、これまでに計測的手法によって得られている振動の特徴や周波数特異性について比較を行い、様々な角度から両者の類似性を示すことによって検証している。第5章では、生理的条件下における蝸牛内の外有毛細胞(OHC)の働きの定式化について述べている。ここでは、OHCの働きに起因する音響現象である耳音響放射(OAE)の非侵襲計測に基づいた生理的条件下のOHCの振動増幅機構の定式化について解説している。数値解析結果と比較するために開発したOAE計測装置による計測結果を基にしたモデルの最適化について述べている。更に機械的振動を電気信号に変換する内有毛細胞(IHC)の電気生理モデルの構築について述べ、生理的条件下に近いOHCの働きを考慮した蝸牛有限要素モデルと統合し、蝸牛内の電気-機械変換機構を再現している。第6章では、内耳疾患について述べ、内リンパ水腫およびOHCの機能低下をモデル化している。病状による聴力レベル低下は、蝸牛内の基底板の振動振幅の変化を基に評価し、各疾患の発病メカニズムおよび蝸牛の変形と聴力レベルの関係について検討している。第7章では、結論および今後の展望について述べている。

## 論文審査の結果の要旨

学位申請者氏名 李 信英

審査委員主査 小池 卓二

委員 正本 和人

委員 横井 浩史

委員 小泉 憲裕

委員 原田 竜彦

委員 饗庭 絵里子

本論文では、生理的条件下に近いヒト末梢聴覚器をモデル化し、理論的に聴覚メカニズムを解明すると共に、難治性の耳疾患の発症メカニズムや予防法の提案を行った。聴覚器のモデル化においては、その受動的な振動挙動に加え、感覚細胞であるOHCの能動的な働きとIHCの電気生理的挙動も考慮した。モデルの妥当性は独自開発した計測装置により検証した。さらに、各種耳疾患の疾病状態のモデルを作成し、その発症メカニズムの解明や効果的な診断法の提案を行った。

本論文は全7章から構成され、その内容の要旨は以下の通りである。

第1章は、ヒトの末梢聴覚器の構造および機能、聴覚障害について解説し、これまで行われてきた計測手法や数値解析手法、およびそれらから得られた知見を述べている。その上で本研究の目的を述べ、中耳および内耳蝸牛のモデル化とその振動様式の解明、および得られた結果の疾患治療法への応用を軸とした本論文の構成を示した。

第2章では、中耳の有限要素モデルの構築およびその妥当性評価について述べている。鼓膜、耳小骨およびそれらを支える筋腱・靱帯の構造のモデル化について解説し、計算スキームや境界条件、物性値について詳説した。さらに、モデルの妥当性の評価法として、耳小骨可動性計測装置による献体計測や評価パラメータについて解説し、解析結果と計測結果の比較により、本モデルの妥当性および課題を明確化した。

第3章では、代表的な中耳疾患である耳小骨固着および鼓膜の穿孔と変形を対象とし、そのダイナミクスの変化と診断・治療効果について解析を行った。始めに各病態について解説し、モデルによるそれら病態の表現方法について検討を行っている。耳小骨の固着については、耳小骨を支える靱帯や筋腱の物性に変化を加えたモデルにおける耳小骨の可動性および伝音効率の変化を計算し、既に報告のある実験的手法による結果と比較するこ

とで疾患モデルの妥当性を示した後、計測では検討が困難な病変の程度と部位の違いによる変化を解析し、有効な中耳疾患の診断基準を検討・提案している。鼓膜の穿孔および変形については、それらが中耳伝音特性に及ぼす影響を推定し、聴力低下に強い影響を及ぼす因子とその周波数域について検討し、鼓膜再建手術時に配慮すべき事項について、メカニクスの視点から提案を行った。

第4章では、ヒト内耳（蝸牛）の有限要素モデルの構築およびその妥当性評価について述べている。蝸牛は複雑な形状をしているが、その形状を単純化してモデル化することの妥当性を示すと共に、組織の異方性や高減衰特性など、蝸牛特有の特徴について解説すると共に、そのモデル化手法について検討している。モデルの妥当性については、これまでに計測的手法によって得られている振動の特徴や周波数特異性について比較を行い、様々な角度から両者の類似性を示すことによって検証した。

第5章では、生理的条件下における蝸牛内の外有毛細胞(OHC)の働きの定式化について述べている。蝸牛は損傷を受けやすい器官であり、特に鋭敏な聴力の実現に深く関与しているものと思われるOHCの振動増幅機構を計測的手法により解析するのは非常に困難であり、ヒトを対象とした計測は行われていない。ここでは、OHCの働きに起因する音響現象である耳音響放射(OAE)の非侵襲計測に基づいた生理的条件下のOHCの振動増幅機構の定式化について述べている。また、数値解析結果と比較するために開発したOAE計測装置について解説し、計測結果との比較によるモデルの最適化について述べている。さらに機械的振動を電気信号に変換する内有毛細胞(IHC)の電気生理モデルの構築について述べ、生理的条件下に近いOHCの働きを考慮した蝸牛有限要素モデルと統合し、蝸牛内の電気-機械変換機構を再現している。さらに、これらのモデルの妥当性評価について検討を行っている。

第6章では、内耳疾患について述べ、内リンパ水腫およびOHCの機能低下をモデル化している。病状による聴力レベル低下は、蝸牛内の基底板の振動振幅の変化を基に評価し、各疾患の発病メカニズムおよび蝸牛の変形と聴力レベルの関係について検討している。

第7章では、結論および今後の展望について述べている。

以上より、本論文は末梢聴覚器のメカニズムを解明し、それらで得られた知見を疾病の診断に応用したものであり、工学上有用な知見を与えるものと評価でき、さらには耳科学への貢献も大きいものと考えられる。

よって、本論文は博士（工学）の学位論文として十分な価値を有するものと認める。